

ETUDE
PHARMACO-CHIMIQUE
DE L'IODOL

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Pharmacie de Montpellier

Le 13 Juillet 1921

PAR

Maurice GRÈS

PHARMACIEN DE 1^{re} CLASSE

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE MONTPELLIER (CONCOURS 1920)

Pour obtenir le Diplôme de Docteur de l'Université de Montpellier (Mention Pharmacie)

JURY : { MM. ASTRUC, Professeur, *Président*.
TARBOURIECH, Professeur.
CANALS, chargé d'agrégation. { *Assesseurs*.



MONTPELLIER
IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE
3, Rue Ferdinand-Fabre 3

1921

ÉTUDE
PHARMACO-CHIMIQUE
DE L'IODOL

ETUDE
PHARMACO-CHIMIQUE
DE L'IODOL

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Pharmacie de Montpellier

Le 13 Juillet 1921

PAR

Maurice GRÈS

PHARMACIEN DE 1^{re} CLASSE

ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX DE MONTPELLIER (CONCOURS 1920)

Pour obtenir le Diplôme de Docteur de l'Université de Montpellier (Mention Pharmacie)

JURY : { MM. ASTRUC, Professeur, *Président*.
TARBOURIECH, Professeur.
CANALS, chargé d'agrégation. } *Assesseurs.*



MONTPELLIER
IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE
3, Rue Ferdinand Fabre 3

1921



Faculté de Pharmacie de Montpellier

ADMINISTRATION

MM. G. MASSOL (*, I. P. ☉) . . .	<i>Doyen.</i>
FONZES-DIACON (*, I. P. ☉).	<i>Assesseur.</i>
N.	<i>Secrétaire.</i>
GOT (I. P. ☉) et IZARD (I. P. ☉)	<i>Secrétaires honoraires.</i>

PROFESSEURS

MM. L. COURCHET (I. P. ☉)	{ <i>Histoire naturelle des médicaments. Botanique.</i>
G. MASSOL (*, I. P. ☉)	<i>Physique appliquée.</i>
C. ASTRE (I. P. ☉)	<i>Chimie organique.</i>
H. IMBERT (I. P. ☉)	<i>Analyse chimique.</i>
H. FONZES-DIACON (*, I. P. ☉)	<i>Chimie minérale.</i>
A. ASTRUC (I. P. ☉)	{ <i>Pharmacie galénique et industrielle.</i>
P.-J. TARBOURIECH (*, I. P. ☉)	<i>Pharmacie chimique.</i>
A. JUILLET (A. ☉)	<i>Matière médicale.</i>

PROFESSEUR HONORAIRE

M. F. JADIN (I. P. ☉), doyen de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

CHARGÉS DE COURS

MM. H. IMBERT (I. P. ☉)	<i>Toxicologie.</i>
A. ASTRUC (I. P. ☉)	<i>Hydrologie.</i>
P. J. TARBOURIECH (*, I. P. ☉)	<i>Chimie biologique.</i>
A. JUILLET (A. ☉)	<i>Zoologie pharmaceutique.</i>
M.-A. FAUCON (A. ☉)	{ <i>Fonctions en chimie organique.</i>
E. CANALS	<i>Botanique cryptogamique.</i>
MOYE, prof. Fac. Droit (I. P. ☉)	<i>Législation pharmaceutique.</i>

AGRÉGÉS

MM. M.-A. FAUCON (A. ☉).
E. CANALS, chargé d'agrégation.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. M.-A. FAUCON (A. ☉)	<i>Physique.</i>
L. FARRÉ (A. ☉)	<i>Chimie et Pharmacie.</i>
E. DALMIER.	<i>Histoire naturelle.</i>

NOTA. — L'Ecole de Pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats dans les Thèses ou Synthèses qui lui sont présentées.

A TOUS MES PARENTS

En témoignage de profonde affection.

A M. LE PROFESSEUR A. ASTRUC

ET A

M. E. CANALS

CHARGÉ D'AGRÉGATION

Profond hommage de reconnaissance.

A M. LE PROFESSEUR TARBOURIECH

Hommage respectueux,

M. GRÈS.

ÉTUDE PHARMACO-CHIMIQUE DE L'IODOL

INTRODUCTION

A une époque où l'asepsie semble avoir détrôné presque complètement l'antisepsie, il peut paraître audacieux d'entreprendre une étude pharmaco-chimique, si succincte soit-elle, d'une substance antiseptique.

Et cependant, il est des corps tels que le sublimé, le formol, l'iode, le permanganate de potasse, pour ne citer que ceux-là, qui rendent encore d'éminents services, et, je dirai plus, dont on ne saurait se passer dans certaines circonstances. A la catégorie des antiseptiques, et quoique bien moins violents dans leur action que les précédents, appartiennent l'iodoforme, l'aristol, l'iodol.

Si l'iodoforme et l'aristol ont suscité des recherches intéressantes qui les ont mis en lumière, l'iodol, par contre, a été peu étudié.

Après quatorze ans de succès (1886-1900) dans le monde médical, ce composé organique iodé est tombé dans un oubli quasi total. Les ouvrages, même les plus récents, se

sont bornés à décrire son mode de préparation et à indiquer en une ligne son caractère d'antiseptique qui en fait un succédané de l'iodoforme. Dans la pratique courante, même abandon, et de nombreux confrères interrogés m'ont affirmé ne voir ordonner l'iodol que rarement, pour remplacer l'iodoforme, dans la pommade de RECLUS.

Si l'on consulte pourtant des journaux pharmaceutiques et médicaux de l'époque précitée, on verra que l'iodol, expérimenté par des médecins éminents, a rendu de très grands services comme antiseptique, et que sa vogue à ce moment-là était due à ce fait qu'il présentait sur l'iodoforme le double avantage d'être inodore et non toxique.

Laissant à la clinique l'étude de la toxicité, qui est de son domaine, je me suis attaché dans ce petit travail à l'étude de certains points qui m'ont paru intéressants à connaître.

L'iodol, agissant par l'iode qu'il contient, j'ai d'abord cherché la teneur exacte du composé en élément actif, et les procédés pratiques de dosage de cet élément. J'ai ensuite déterminé la stabilité de l'iodol en étudiant l'action de diverses radiations solaires, et en essayant de nombreuses préparations auxquelles ce composé me paraissait susceptible de se prêter. Enfin, dans un dernier chapitre j'ai fait un essai rapide du pouvoir infertilisant et du pouvoir microbicide de l'iodol.

Je dois l'idée de ce travail, à Monsieur le professeur Astruc qui, avec son zèle infatigable et la haute compétence qu'on lui connaît, a bien voulu le diriger; à ce cher maître va l'hommage d'une reconnaissance infinie. J'adresse mes meilleurs remerciements à M. Canals, docteur ès sciences, chargé d'agrégation, qui n'a cessé de me pro-

diguer ses conseils éclairés, et n'a pas hésité à retarder ses propres travaux pour me donner une partie de son activité. Merci aussi à M. le professeur Tarbouriech d'avoir bien voulu accepter de faire partie du jury de ma thèse.

Je ne puis terminer cet acte de gratitude et de sincère reconnaissance, sans associer aux noms précédents celui de M. Jadin, doyen de la Faculté de Strasbourg. Après quatre ans de mobilisation, les nécessités de la vie m'obligeant à poursuivre des études si complexes dans le minimum de temps, ce cher maître m'a permis, en m'acceptant dans son laboratoire, de me perfectionner et d'acquérir des notions analytiques que des travaux pratiques restreints n'avaient pu me donner qu'imparfaitement. Je lui dois aussi d'avoir été accepté à l'internat des hôpitaux, ce qui m'a permis par la suite de préparer, sous la direction de M. Astruc, le concours de 1920. A M. Jadin dont la paternelle bonté ne s'oublie pas, j'adresse mes sentiments de sincère reconnaissance.

Voici l'exposé du plan que j'ai suivi dans mon travail :

Chapitre premier. — HISTORIQUE ET CARACTÈRES DE L'IODOL.

Chapitre II. — DOSAGE DE L'IODE DANS L'IODOL. — *Procédés pratiques de dosage. — Essai des iodols commerciaux et comparaison avec un iodol préparé au laboratoire.*

Chapitre III. — ACTION DE LA LUMIÈRE SUR L'IODOL.

Chapitre IV. — PRÉPARATIONS A BASE D'IODOL.

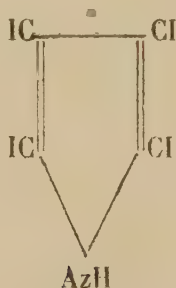
Chapitre V. — ESSAI DU POUVOIR INFERTILISANT ET DU POUVOIR MICROBICIDE DE L'IODOL.

Conclusions.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE ET CARACTÈRES

Découvert à Rome, en 1886, dans le laboratoire du professeur CANNIZARO, par CIAMICIAN et SILBER, l'iodol est un dérivé tétraiodé du pyrrol.



La matière première qui a d'abord servi à sa préparation est l'huile animale de Dippel, d'où l'on peut retirer le pyrrol en même temps que des ammoniaques composées des alcaloïdes à radical pyridique et quinolique, des phénols, de la naphthaline et des dérivés méthylés. Aujourd'hui le pyrrol peut être obtenu plus simplement soit en réduisant la succinimide par distillation sur la poudre de zinc, soit en faisant passer de la diéthylamine ou un mélange d'acétylène et d'ammoniaque dans un tube chauffé au rouge, soit enfin par la distillation sèche des sels ammoniacaux de l'acide pyromucique.

En traitant le pyrrol ainsi obtenu, ou sa combinaison potassique, par une solution d'iode dans l'iodure de potassium, on obtient l'iodol.

Ce composé se présente en cristaux dont la couleur varie entre le jaune clair et le jaune foncé. Ces cristaux presque insipides et inodores, sont solubles à chaud dans l'alcool, à froid dans l'éther, le chloroforme, l'huile d'olives, le phénol, l'acide acétique et les alcalis, solubles en partie dans la benzine et le toluène, insolubles dans l'eau. L'eau précipite l'iodol de sa solution alcoolique, la glycérine ne trouble pas cette solution. Non altérable à 100°, l'iodol se détruit avant de fondre à partir de 140-150°; à plus haute température il donne des vapeurs d'iode et laisse un charbon volumineux. Sa solution alcoolique est colorée en rouge par l'acide azotique à chaud; sa solution dans l'acide sulfurique a une coloration verte très vive, passant peu à peu au brun, et elle dégage à 100° des vapeurs d'iode.

Les propriétés thérapeutiques de l'iodol ont été essayées pour la première fois à Rome, dans la clinique chirurgicale du docteur Gaëtano MAZZONI. Ce médecin, après avoir reconnu à ce composé, des propriétés antiseptiques très marquées, le place au-dessus de l'iodoforme dont il n'a ni la toxicité, ni l'odeur; en outre l'iodol anesthésierait le point où il est appliqué et favoriserait la cicatrisation des plaies.

Mais je cite un mémoire du temps, paru dans l'*Osterr. Zeitschrift f. Ph.* qui fera mieux ressortir l'importance qu'eût la découverte de ce nouvel antiseptique pour le monde médical de cette époque:

« On a fait l'essai de l'iodol en l'appliquant sur de grandes surfaces suppurantes, abcès, fistules, etc. A cet effet, la plaie a été, comme dans le cas de l'emploi de l'iodo-

forme, saupoudrée d'iodol, puis recouverte d'une compresse trempée dans l'acétate d'alumine. Or, les linges du pansement ayant été enlevés, on a pu constater que l'iodol ne formait pas, comme l'iodoforme, de croûtes à la surface de la plaie, que le pus sécrété par cette dernière ne dégageait aucune mauvaise odeur, que la surface se couvrait de granulations de bonne nature, qu'en un mot l'antisepsie était aussi satisfaisante que possible. Remarquons, de plus, que la facilité de pénétration de l'iodol dans les pores des tissus permet d'en réduire la consommation à des doses minimales. On obtient d'excellents résultats dans le traitement des plaies de l'utérus et du rectum, par l'emploi d'une solution de 1 partie d'iodol dans 16 parties d'alcool et 34 parties de glycérine, solution qu'on applique sur les plaies au moyen de tampons. Son injection dans les abcès ouverts en accélère sensiblement la cicatrisation.

L'emploi de cet antiseptique n'a, en aucun cas, donné lieu à des symptômes d'empoisonnement, et jamais on n'a constaté la présence d'iode dans l'urine.

L'iodol agit identiquement à l'iodoforme : mise en liberté de faibles quantités d'iode, de là l'effet thérapeutique local. L'état naissant de l'iode paraît, dans ce cas, être l'une des conditions essentielles de formation ultérieure d'iodure de potassium et de combinaison iodée de l'albumine ; on sait que c'est sous ces deux formes que l'iode pénètre dans le corps.

La séparation de l'iode est peut-être plus sensible dans le cas de l'iodol que dans celui de l'iodoforme. Il est à remarquer, en effet, que les bandages des plaies traitées à l'iodol accusent très nettement, au bout d'un jour, une séparation d'iode. Quant à la plaie, elle est elle-même entourée d'une auréole brune intense.

Si l'iodol ne peut, quant à présent, être considéré comme

un antiseptique idéal en raison de sa faible solubilité dans l'eau et de son prix momentanément élevé, on n'en contesterait toutefois pas la valeur. Il mériterait, croit-on, la préférence entre tous les antiseptiques si de nouvelles expériences, confirmant les premières, démontrent bien qu'il ne donne pas lieu à des accidents toxiques. Toujours est-il que plusieurs docteurs éminents, qui en ont fait usage, ont conclu à son efficacité et à sa parfaite innocuité ».

En 1886, le docteur TROUSSEAU emploie l'iodol avec succès dans le traitement des affections des yeux : la pommade, faite avec une partie d'iodol et cinq parties de vaseline, réussit très bien contre les blépharites à forme ulcéreuse ; la poudre est efficace dans les conjonctivites chroniques, et elle améliore les conjonctivites et kératites phlycténulaires aussi rapidement que la pommade au précipité jaune ; enfin dans la conjonctivite granuleuse, la solution d'iodol contribue à modifier les granulations.

Le docteur GLASSNER, de Casel, regarde l'iodol comme pouvant être employé avec avantage, sous forme de poudre dans les ulcères de la cornée et la kératite, en pommade dans le pannus et contre les taches de la cornée. Dans un cas d'iritis sérieux, avec obscurcissement de la surface postérieure de la cornée, l'introduction de la pommade entre les paupières détermina l'éclaircissement de la cornée en peu de jours ; et cependant elle était atteinte depuis plusieurs mois. Dans divers cas de plaies contuses des paupières, le docteur Glassner recouvrit les surfaces avec l'iodol pulvérisé ; les plaies guérirent rapidement.

SZADEK, en 1889, traite avec cet antiseptique vingt cas de chancre mou, dix ulcères tertiaires et sept plaques muqueuses. Dans les cas de chancre mou, la solution éthérée à un pour vingt ou la poudre mélangée à du sous-nitrate de bismuth est très efficace ; l'iodol n'agit pas ici

aussi énergiquement que l'iodoforme, mais en revanche, il lui est supérieur parce qu'il est inodore et non toxique. Dans le cas des ulcères tertiaires, l'action de l'iodol est encore plus énergique; la guérison est obtenue au bout de dix à quinze jours, surtout si ce médicament est administré en même temps en cachets de 50 centigrammes. Sous cette dernière forme, il ne détermine pas de phénomènes fâcheux. Enfin Szadek conclut que l'iodol est préférable à l'iodure de potassium dans tous les cas où l'on n'a pas besoin d'une action énergique et rapide de l'iode, mais de son séjour prolongé dans l'organisme.

En 1890, David CERNA, rapporte six cas (cinq ulcères, un diabète sucré) traités avec succès par l'iodol. Quatre malades étaient nettement syphilitiques, le cinquième plutôt de constitution lymphatique (ulcère variqueux ou tuberculeux?). Ayant échoué avec le traitement spécifique (mercure, iodure de potassium) et l'iodoforme, l'auteur eut recours à l'application d'une pommade faite avec une partie d'iodol et cinq parties de vaseline. Les résultats furent excellents: détergescence rapide des ulcères et leur guérison, amélioration de l'état général. Quant au sixième cas, il s'agit d'un diabétique: l'auteur s'étant rappelé les bons résultats obtenus par MOLESCHOTT en 1882, dans le traitement de cette maladie par l'iodoforme, voulut essayer l'iodol qui est un bon succédané de l'iodoforme. Il l'administra en solution alcoolique ou éthérée (une partie d'iodol pour quatre parties de solvant) à la dose de 0 gr. 36 à 1 gr. 20 par jour: amélioration notable après un mois, guérison complète après deux mois. Cerna fait observer que, en cas de besoin, on peut donner sans aucune crainte 1 gr. 80 à 2 gr. 50 par jour. Il recommande l'iodol dans tous les cas de syphilis tertiaire où, par suite d'idiosyncrasie, le malade ne peut pas supporter le traitement spécifique.

Le docteur TRONCHET de la Rochelle confirme l'efficacité réelle de l'iodol qui lui a donné d'excellents résultats dans le traitement des abcès froids. Il préconise la solution d'iodol dans l'huile d'olives : en se servant de cette dernière, qui a sur l'alcool et l'éther l'avantage d'être indolore, il a obtenu, surtout dans les abcès profonds, un dépôt de l'iodol en même temps que l'huile s'éliminait par le trajet fistuleux. En outre, il a expérimenté l'iodol sous ses autres formes : pommades, émulsion glycérinée, crayons, bougies ; dans un cas d'abcès par congestion dépendant d'un mal de Pott, il enfonçait jusqu'au siège de la lésion des bougies d'iodol de 24 centimètres de long, la guérison fut rapide.

En 1896, le docteur MAJOCCHI emploie l'iodol mélangé avec du calomel dans plusieurs cas de chancres mous, chancres indurés, ulcérations vulvovaginales, érosions granuleuses du col utérin. D'après cet auteur, l'iodol a de grands avantages sur l'iodoforme et les autres remèdes préconisés contre les affections vénériennes : a) *il est inodore*, donc à indiquer quand le malade veut cacher son affection ; b) *il n'est pas toxique*, on peut donc l'employer longtemps sur des surfaces étendues, ce que l'on ne pourrait pas affirmer d'autres préparations iodées ; c) *il modifie les tissus atteints de processus ulcéreux ; son action antiseptique est manifeste, il active la cicatrisation*.

Enfin le docteur LABIT, en 1898, a utilisé le collodion iodolé dans le traitement de l'érysipèle. Il le prépare en dissolvant une partie d'iodol dans neuf parties de collodion ; et il badigeonne toute la surface érysipélateuse en commençant indifféremment par les limites ou par le centre, mais en dépassant toujours de 1 à 2 centimètres la zone inflammatoire. Il étend une couche épaisse et égale de liquide, les badigeonnages étant renouvelés chaque jour. La guérison est obtenue au bout de trois à quatre

jours au maximum. Loin de gêner les malades, le collodion iodolé leur apporte de suite un soulagement qu'ils savent apprécier.

Tous ces témoignages sont, je crois, suffisants pour justifier l'étude d'un composé auquel on n'a guère adressé jusqu'à ce jour que le reproche d'être peu soluble.

CHAPITRE II

DOSAGE DE L'IODE DANS L'IODOL

Nombreux sont les auteurs qui se sont occupés du dosage de l'iode dans les composés organiques qui contiennent ce métalloïde (iodoforme, aristol, iodure d'éthylène, iodophénol, aniline diiodée, etc.). Mais bien peu de méthodes sont vraiment applicables à l'iodol. Les unes donnent des résultats trop faibles, d'autres ne donnent pas des résultats constants, enfin certaines ne sont pas pratiques parce qu'elles nécessitent des manipulations trop longues ou un outillage perfectionné qu'on ne saurait exiger du laboratoire du pharmacien.

JANNASCH et KÆLITZ traitent la substance soit par le procédé CARIUS, soit par calcination avec de la chaux pure. L'iode étant à l'état de précipité argentique, on fond celui-ci au creuset d'argent avec de la soude pure, on reprend par l'eau, on filtre, on acidule par l'acide sulfurique ou l'acide azotique, et l'on distille en présence de permanganaté de potasse et d'acide acétique.

BERTHELOT brûle la substance organique dans l'oxygène comprimé à 25 atmosphères (bombe calorimétrique). Après combustion, on fait dégager les gaz à travers une solution de gaz sulfureux ou d'un sulfite alcalin; on poursuit même ce dégagement sous une pression inférieure à la pression atmosphérique, en dirigeant toujours les gaz dans une so-

lution de gaz sulfureux. On rétablit ensuite la pression, ce qui fait pénétrer une partie du SO^2 dans la bombe, et on ramène ainsi l'iode à l'état d'acide iodhydrique; ce dernier est dosé à l'état d'iodure d'argent.

A. VALEUR opère la destruction de la substance organique comme Berthelot, mais en présence d'une solution de potasse. En ajoutant un acide à la solution alcaline, l'iode est libéré. La liqueur acide privée d'iode est traitée à chaud par une solution de bichromate de potasse, et ainsi la petite quantité d'acide iodhydrique, qui pourrait avoir pris naissance dans la combustion, fournira aussi son iode. Dans la solution iodoiodurée, portée à volume connu, l'iode est dosé par l'hyposulfite de soude.

BAUBIGNY et CHAVANNE emploient un mélange sulfo-chromique qui, à chaud, brûle la matière organique; l'iode est oxydé et retenu dans la dissolution à l'état d'acide iodique. Cet acide est réduit par une solution concentrée de gaz sulfureux, et l'iode est précipité à l'état d'iodure d'argent que l'on pèse.

UTZ et BORRI emploient deux méthodes qui sont des variantes de celle de CLARKE dont il sera parlé plus loin.

GIBSON et PRINGSHEIM opèrent dans un creuset d'acier entouré d'eau et muni d'un couvercle percé d'un trou. Dans ce creuset est placée la substance avec seize fois son poids de Na^2O^2 . On provoque la combustion en plongeant dans le mélange un fil de fer porté au rouge. Le contenu du creuset est repris par l'eau; la liqueur filtrée est versée dans un excès de solution de gaz sulfureux, acidulée par l'acide azotique et enfin précipitée par le nitrate d'argent.

VANHEL et SCHEUER traitent la substance par l'acide sulfurique concentré, dans un ballon à tubulure latérale ascendante et recourbée dont le col est fermé par un rodage que traverse un tube à brome. On laisse couler peu à peu

l'acide sulfurique sur la substance placée dans le ballon, en chauffant graduellement. Les vapeurs sont dirigées dans une solution de nitrate d'argent. Comme il se dégage en même temps SO^2 , tout l'iode est transformé en iodure. On chauffe ensuite avec un peu d'acide azotique pour détruire le sulfite d'argent.

DULIÈRE emploie un procédé qui est une variante de la méthode classique de fusion par la potasse que je décrirai bientôt.

REID décompose la substance par la chaleur, sans excès d'oxygène; on effectue ensuite la combustion totale et l'on fait réagir les gaz de combustion sur un mélange de Ag et Ag^2O qui fixe l'halogène.

RUPP et LEHMANN traitent le composé organique par l'acide sulfurique, en présence de permanganate de potasse et d'un excès de nitrate d'argent. L'excès d'argent est titré par le sulfocyanure de potassium.

MANDEL et NEUBERG proposent la destruction de la matière organique par l'eau oxygénée concentrée, en présence de nitrate ferrique, de sulfate ou chlorure ferreux. L'eau oxygénée employée est le produit de MERCK à 50 vol. %.

TARUGI fait passer un courant de chlore dans une cornue tubulée contenant un mélange de la substance et de l'acide sulfurique concentré. Le col de la cornue plonge dans un vase contenant de l'eau à 0° dans laquelle distille le trichlorure d'iode formé. On met alors le tout dans un entonnoir à séparation avec du sulfate ferreux et de l'acide sulfurique. Après agitation et un repos d'une heure et demie, on extrait l'iode libéré, par le chloroforme, et on titre par l'hyposulfite de soude.

Me plaçant à un point de vue essentiellement pratique pour le pharmacien, je n'ai retenu que trois modes de dosage: *méthode classique de fusion de la substance avec*

la potasse, méthode Denigès et méthode Clarke. Ces procédés ont l'avantage d'être *rapides*, de donner des *résultats constants*, et de n'exiger que des *manipulations simples* avec un *matériel restreint*.

PROCÉDÉS PRATIQUES DE DOSAGE DE L'IODE
DANS DES ÉCHANTILLONS COMMERCIAUX D'IODOL

1° Méthode classique

Le principe en est bien connu : fusion du composé iodé en présence de potasse et d'azotate de potasse, épuisement du résidu par l'eau bouillante, déplacement de l'iode par le bichromate de potasse en milieu sulfurique, dissolution de l'iode dans le sulfure de carbone et titrage par l'hyposulfite de soude.

Voici le mode opératoire :

« A 0 gr. 50 de produit placé dans une capsule d'argent ou de porcelaine, on ajoute une petite quantité d'eau tenant en dissolution 3 grammes d'azotate de potasse et 5 grammes de potasse caustique. Afin d'éviter les projections et la volatilisation de l'iodure qui se ferait au-dessus du rouge sombre, on effectue l'opération avec les précautions habituelles : chauffage au bain-marie d'abord, puis au bain de sable, enfin au bec Bunsen que l'on promène doucement sous la capsule. Au besoin, pour activer la combustion de la matière organique, on ajoute de temps en temps de l'azotate de potasse par petites pincées.

Quand les cendres sont blanches, on épuise par l'eau bouillante. Au liquide filtré, reçu dans une ampoule à brome, on ajoute 10 cc. d'acide sulfurique à 1/10, 2 cc. d'une solution de bichromate de potasse à 2 % et environ 30 cc. de sulfure de carbone.

Après agitation, l'iode dissous dans le sulfure de carbone colore celui-ci en violet plus ou moins foncé. On décante la solution d'iode pour épuiser par de nouvelles quantités de sulfure de carbone, jusqu'à ce que ce dernier se sépare incolore.

La solution sulfocarbonique d'iode, neutralisée par 10 cc. de bicarbonate de soude à 5 %, est alors traitée par une solution titrée centinormale d'hyposulfite de soude, jusqu'à décoloration. Du volume d'hyposulfite employé on déduit la quantité d'iode d'après l'équation bien connue :



Cette méthode, déjà reconnue très juste par de nombreux auteurs, m'a donné, pour l'iodol, des résultats constants. Je l'ai appliquée à quelques échantillons commerciaux. Voici les résultats de mes dosages :

ÉCHANTILLONS	1 ^{er} DOSAGE	2 ^e DOSAGE	3 ^e DOSAGE
N° 1	88 %	87,8	87,8
N° 2	88,3	88,3	88,5
N° 3	88,6	88,4	88,6
N° 4	88,2	88,4	88,2

2^e Méthode Denigès

DENIGÈS applique au dosage de l'iodol la méthode cyanargentimétrique : le produit, traité à chaud par l'eau régale, voit son iode transformé en un mélange de chlorure d'iode et d'acide iodique que le bisulfite de soude et l'ammoniaque amènent sous la forme d'iodure soluble ; on pré-

cipite, en milieu ammoniacal, cet iodure par un excès de nitrate d'argent, l'excès étant dosé par le procédé cyanométrique.

Voici le mode opératoire :

« 50 centigrammes d'iodol sont placés dans un tube à essai avec 2 cc. d'acide azotique et 4 cc. d'acide chlorhydrique. Après deux ou trois minutes d'ébullition tout est dissous, et l'iode transformé en un mélange de chlorure d'iode et d'acide iodique.

On ajoute alors 10 cc. d'eau et 2 cc. 5 de bisulfite de soude en solution, à 36°-40° Baumé. Il se précipite de l'iode qui se redissout à l'état d'acide iodhydrique. On verse 10 cc. d'ammoniaque et on complète à 100 cc. dans un ballon jaugé.

50 cc. de liquide sont introduits dans un matras jaugé de 100 cc., avec 15 cc. d'ammoniaque et 25 cc. de nitrate d'argent décimormal. Le volume est complété jusqu'au trait de jauge, on agite et on filtre.

50 cc. du filtratum sont additionnés de 50 cc. d'eau et 10 cc. de solution titrée de cyanure de potassium correspondant volume à volume à la solution argentique; puis on verse X gouttes d'une solution d'iodure de potassium à 20 ‰. Dans le liquide précédent on ajoute goutte à goutte de la solution argentique décimormale jusqu'à louche persistant.

Soit n cc. d'azotate d'argent employés. $10-n$ représente le sel d'argent qui n'a pas été précipité, soit x . Cette quantité correspond, d'après le mode opératoire suivi, au quart de la prise d'essai, soit 125 milligrammes d'iodol.

En retranchant $2x$ des 25 cc. de nitrate d'argent employés, on a la quantité de sel d'argent précipitée par l'iode contenu dans la moitié de la prise d'essai, soit 250 milligrammes. Il ne reste plus qu'à multiplier par 0,0127 et à rapporter à 100 grammes ».

En opérant comme il est indiqué ci-dessus j'ai pu constater que le chauffage direct du tube à expérience sur la flamme d'un bec Bunsen, donnait lieu à une effervescence trop vive et à la projection de particules d'iodol sur les parois du tube. Quelques-unes de ces particules n'ayant pu, malgré les précautions prises, être ramenées immédiatement dans la partie liquide, il s'en est certainement suivi, la température des parois du tube augmentant de plus en plus, des pertes d'iode par volatilisation.

Les résultats obtenus ont d'ailleurs confirmé mes prévisions. J'ai en outre constaté que ces résultats étaient d'autant plus faibles que l'ébullition était plus prolongée.

Ainsi, dans une première série d'expériences, j'ai maintenu l'ébullition 10 minutes, éloignant de temps à autre le tube du foyer pour éviter le plus possible les projections sur les parois; le procédé classique précédemment décrit m'avait donné 88 % d'iode dans un iodol commercial, cette méthode ne m'a donné que 87,3 %.

Dans une deuxième série d'expériences, l'ébullition étant maintenue pendant 15 minutes, le résultat a été 85,3 %.

Enfin, avec 25 minutes d'ébullition, j'ai obtenu un résultat encore plus faible 84 %.

Le chauffage direct du tube, sur la flamme d'un bec Bunsen, n'ayant pas réalisé les conditions souhaitées, j'ai alors utilisé l'action moins violente d'un bain-marie assez volumineux (2 litres environ). Les tubes à expérience, maintenus par des supports, y sont plongés de manière que le niveau du mélange acide et celui de l'eau du bain-marie coïncident. Un thermomètre indique la température.

J'ai ainsi réalisé plusieurs expériences, faisant varier chaque fois les facteurs temps et température. Voici ce que j'ai observé:

A 55° l'attaque de l'iodol par l'eau régale commence.

Si l'on maintient cette température, l'attaque continue, mais elle est très lente et il faut un temps trop long pour arriver au terme final. Si on laisse la température s'élever pendant un quart d'heure et que l'on arrive à 80°, les résultats sont inférieurs; au bout d'un temps plus long, on atteint l'ébullition et les résultats deviennent de moins en moins satisfaisants.

Pour réduire le plus possible le facteur temps, j'ai cherché quelle était la température maxima à laquelle on pouvait opérer sans avoir de pertes. En plongeant le tube dans le bain-marie porté au préalable à 80°, j'ai observé de nombreuses projections, retombant ainsi dans le défaut du chauffage direct sur brûleur Bunsen. En opérant dans un bain-marie de petit volume (en l'espèce un vase de Bohême de 250 cc.), la température s'est élevée trop rapidement, et l'inconvénient des projections s'est encore présenté.

Les constatations précédentes m'ont conduit, pour opérer dans les meilleures conditions, à choisir une température convenable, entre 55° et 80°.

Ces conditions ont été réalisées en portant le tube à essai, pendant 20 minutes, dans le bain-marie précité maintenu entre 60-70°.

Le tableau suivant reproduit d'ailleurs les résultats obtenus :

TEMPÉRATURE	TEMPS	RÉSULTATS POUR 100 GR. (iodol renfermant 88 % d'iode)
55°-80°	15 minutes	86,3
55°-95°	25 »	85,3
55°-100°	30 »	84
80°-100°	10 »	87,3
80°-100°	15 »	86,3
60°-70°	20 »	88

Ainsi légèrement modifiée, ou mieux précisée quant aux détails du chauffage, la méthode Denigès est d'un emploi sûr, rapide et pratique. C'est elle que j'ai suivie, de préférence au procédé classique qui est plus long, pour le dosage des échantillons commerciaux dont je parlerai plus loin.

3° Méthode de Clarke

Pour doser l'iode dans l'iodoforme, CLARKE indique le procédé suivant :

« 50 centigrammes d'iodoforme sont placés dans un récipient convenable avec 50 cc. de nitrate d'argent décimormal auxquels on ajoute 3 cc. d'acide azotique et 50 cc. d'alcool. On distille à reflux au bain-marie pendant une demi-heure. Après refroidissement, on ajoute de l'eau pour obtenir environ 150 cc., et on titre l'excès d'argent avec le sulfocyanure de potassium en présence d'alun de fer ammoniacal ».

Pour l'appliquer à l'iodol je me suis servi de ballons à fond rond d'une capacité de 200 cc. environ, et d'un bain-marie suffisant pour contenir 3 ballons adaptés à 3 réfrigérants à reflux; cette dernière disposition m'a permis, comme dans les méthodes précédentes, de réaliser trois fois chaque expérience et de pouvoir ainsi apprécier la constance des résultats. Pour le titrage, et afin de mieux saisir le moment de la formation du sulfocyanate ferrique, j'ai toujours opéré sur une partie aliquote filtrée du liquide porté, après ébullition, à volume connu.

En suivant le mode opératoire de CLARKE, tous les facteurs étant maintenus comme il est indiqué, les résultats obtenus ont été bien inférieurs. Faisant alors varier le facteur temps et le facteur acide azotique (ce dernier m'ayant paru trop faible dès les premières expériences),

j'ai pu réaliser les meilleures conditions avec 50 centigrammes d'iodol, 30 cc. d'acide azotique et une heure d'ébullition, les proportions d'alcool et de nitrate d'argent ayant été conservées.

Voici les chiffres qui représentent les moyennes des dosages effectués.

IODOL	TEMPS	NO ³ H	RÉSULTAT POUR 100 GR. (teneur en iode = 88 %)
50 gr.	30 minutes	10 cc.	52,8 %
»	»	15 cc.	55
»	»	20 cc.	57
»	60 minutes	10 cc.	59
»	»	15 cc.	71,6
»	»	20 cc.	78,2
»	»	25 cc.	79,3
»	»	30 cc.	87,8
»	»	30 cc.	88
»	»	30 cc.	88

ESSAI DE QUELQUES ÉCHANTILLONS COMMERCIAUX ET D'UN IODOL PRÉPARÉ AU LABORATOIRE

L'iodol contient théoriquement 89 % d'iode. Il semblait *a priori* intéressant de connaître les variations possibles dans la teneur en iode subies par des iodols commerciaux d'origines diverses. Pour cela j'ai prélevé dans de nombreuses officines des échantillons qui y étaient conservés pour la plupart depuis plus de cinq années. Appliquant à leur dosage la méthode Denigès précédemment exposée, j'ai trouvé des chiffres oscillant autour de 88 %, et, dans

deux cas seulement le chiffre théorique. Les résultats obtenus sont reproduits dans le tableau suivant :

NOS DES ÉCHANTILLONS	1 ^{er} DOSAGE	2 ^e DOSAGE	3 ^e DOSAGE
1	87,7	87,9	87,7
2	87,4	87,6	87,4
3	87,8	87,6	87,6
4	88,2	88,2	88,2
5	88,6	88,6	88,4
6	88,3	88	88,3
7	88,9	89	89
8	88,9	89	88,8
9	88,4	88,6	88,6
10	87,3	87,5	87,3
11	88,4	88,6	88,6
12	88	88	88
13	88	87,7	88
14	88	88	87,7
15	88,4	88,4	88,4

Pour pouvoir comparer les échantillons étudiés avec un échantillon récent, j'ai préparé moi-même l'iodol au laboratoire, par le procédé suivant :

« 2 grammes de pyrrol sont dissous dans 300 cc. d'eau additionnée d'un peu d'alcali (10 cc. environ de lessive des savonniers); on ajoute à la liqueur, goutte à goutte et en agitant, une solution iodo-iodurée faite dans les proportions suivantes :

Iode métallique 30 gr.
 Iodure de potassium..... 40 gr.
 Eau, quantité suffisante pour dissoudre.

Dès l'addition des premières gouttes du réactif, la masse se colore fortement, puis il se forme peu à peu un précipité bleu-verdâtre en suspension dans un liquide vert clair. On recueille le précipité sur un filtre d'amiante, on lave à l'eau en s'aidant du vide, et on le dissout dans l'alcool chaud. La dissolution alcoolique est portée, pendant 10 minutes environ, à l'ébullition, avec du noir animal. On filtre et on précipite la liqueur par l'eau. Le précipité séparé est à nouveau dissous dans l'alcool et mis à cristalliser ».

Le produit obtenu était formé d'aiguilles qui, par trituration au mortier, m'ont donné une poudre jaune clair. Cette poudre, un peu moins foncée que la plupart des iodols commerciaux, conservait, malgré les manipulations, une légère odeur de pyrrol. Ayant dosé l'iode contenu dans deux produits ainsi préparés, j'ai trouvé 87 % pour le premier, 87,6 % pour le second.

En présence de tous les résultats ainsi obtenus, il est permis de conclure que les différences dans la teneur en iode des échantillons étudiés ne peuvent être dues qu'au mode de préparation de ces échantillons. Les expériences qui vont suivre prouveront que ces quantités variables d'iode ne sont pas un effet de l'altération plus ou moins grande des iodols.

CHAPITRE III

ACTION DE LA LUMIÈRE

La lumière agit sur les composés organiques iodés en libérant une certaine quantité d'iode. Le fait est bien connu pour des corps tels que l'aristol et l'iodoforme. Ce dernier surtout a fait l'objet de nombreuses études, et FLEURY indique même que, contrairement à l'explication théorique qui représente l'action décomposante comme très limitée, l'iodoforme est décomposé en totalité quand on prend la précaution de faire disparaître l'iode du champ de la réaction, au fur et à mesure de sa mise en liberté.

Quelle influence la lumière a-t-elle sur l'iodol ?

M'adressant d'abord aux échantillons commerciaux qui présentaient des différences notables de colorations, j'ai décelé et titré l'iode libre par le procédé suivant :

« 1 gramme d'iodol exactement pesé est placé dans un mortier avec 10 cc. d'une solution d'iodure de potassium à 20 %. On abandonne pendant une heure en ayant soin de triturer assez souvent le mélange, la dissolution de l'iode étant facilitée et rendue complète par cette opération mécanique. On filtre ensuite sur amiante en s'aidant du vide, et, après quelques lavages destinés à entraîner les dernières portions d'iode, on fait le titrage avec une solution cinquantinormale d'hyposulfite de soude ».

Les échantillons étudiés m'ont donné des résultats très

faibles. Dans le tableau suivant, les quantités d'hyposulfite, correspondantes à l'iode libéré par gramme de produit, feront mieux ressortir ces résultats :

ÉCHANTILLONS D'IODOL	HYPOSULFITE $\frac{N}{50}$ NÉCESSAIRE POUR LE TITRAGE DE L'IODE LIBÉRÉ PAR GRAMME DE PRODUIT	IODE LIBÉRÉ POUR 100 GRAMMES D'IODOL
N° 1	2/10 cc.	0 gr. 05
2	1/10 cc. 3 gouttes)	0 gr. 02
3	0	0
4	1/10 cc.	0 gr. 02
5	1 cc.	0 gr. 25
6	2/10 cc.	0 gr. 05
7	1/10 cc.	0 gr. 02
8	moins de 1/10 cc. (2 gouttes)	0 gr. 01
9	2/10 cc.	0 gr. 05
10	moins de 1/10 cc.	0 gr. 01
11	<i>idem</i>	0 gr. 01
12	3/10 cc.	0 gr. 07
13	1/2 cc.	0 gr. 12
14	2/10 cc.	0 gr. 05
15	0	0

Action des diverses radiations solaires

Les iodols commerciaux avaient été conservés pendant un temps assez long (5, 10 et même 20 ans) moitié à l'obscurité, moitié à la lumière de l'officine. Et les résultats précédents ont démontré que l'altération qu'ils avaient subie était insignifiante.

J'ai voulu étudier l'action de diverses radiations, par exposition directe à la lumière solaire. Pour ce faire, j'ai institué les expériences suivantes :

Des tubes de verre incolore, d'un demi-centimètre de diamètre et d'environ 10 centimètres de longueur, contenant chacun 1 gramme d'iodol exactement pesé, sont placés dans des boîtes en bois de forme rectangulaire. Les parois de ces boîtes sont absolument opaques, et la lumière solaire ne peut pénétrer que par une des faces, laquelle est remplacée par une plaque de verre. Au total 4 boîtes avec verre incolore, verre bleu, verre jaune, verre rouge; et, pour servir de termes de comparaison à la fin des expériences, un tube à iodol conservé à la lumière du laboratoire, un deuxième tube maintenu à l'obscurité.

Les verres employés n'ont pas été pris au hasard. Les longueurs d'onde des radiations susceptibles de les traverser ont été déterminées avec soin (1):

Longueur d'onde des radiations susceptibles
de traverser la lame

Lame rouge	0 μ ,7800 à 0 μ ,6140
Lame jaune	0 μ ,6705 à 0 μ ,5130
Lame bleue	0 μ ,5730 à 0 μ ,4045

Les tubes à iodol, choisis à grande surface pour permettre une action plus manifeste des rayons lumineux, étaient facilement maniables, ce qui a permis de les secouer plusieurs fois tous les jours; aucune particule d'iodol n'a ainsi pu échapper à l'action de la lumière.

Chaque boîte munie de trois tubes a été exposée au soleil pendant un mois, à raison de 10 heures par jour. La température, prise tous les cinq jours, à 14 heures, par introduction du même thermomètre dans les quatre boîtes,

(1) Avec M. CANALS, nous avons au préalable examiné toute une série de verres colorés. Nous avons fixé notre choix sur les lames citées plus haut, parce qu'elles divisaient le spectre solaire en trois parties à peu près égales.

oscillait autour de 50°. Employant le procédé décrit précédemment, j'ai fait trois dosages : le premier au bout de cinq jours, le second au bout de dix jours, le troisième à la fin du mois. Les chiffres très faibles obtenus ont confirmé la stabilité de l'iodol, stabilité que m'avaient fait pressentir les dosages des échantillons commerciaux.

Voici mes résultats :

RADIATIONS	TEMPS D'EXPOSITION	TEMPÉRATURE	RÉSULTATS POUR 100 GRAMMES D'IODOL
Lumière blanche	5 jours (50 heures)	50°-52°	0 gr. 014
» bleue	idem	51°-53°	0 gr. 017
» jaune	idem	50°-52°	0 gr. 05
» rouge	idem	49°-52°	0 gr. 02
Lumière blanche	10 jours (100 heures)	51°-53°	0 gr. 044
» bleue	idem	53°-55°	0 gr. 045
» jaune	idem	51°-53°	0 gr. 023
» rouge	idem	50°-52°	0 gr. 014
Lumière blanche	30 jours (300 heures)	54°-56°	0 gr. 044
» bleue	idem	54°-57°	0 gr. 048
» jaune	idem	54°-56°	0 gr. 025
» rouge	idem	54°-55°	0 gr. 014
Obscurité	30 jours		0
Lumière du Laboratoire	30 jours		0 gr. 020

CHAPITRE IV

PRÉPARATIONS A BASE D'IODOL

L'iodol n'a été administré que très rarement, dans certains cas de syphilis tertiaire, par la voie stomacale. Comme l'iodoforme, cet antiseptique convient surtout à l'usage externe, et les trois formes qu'il revêt le plus souvent sont la pommade, la solution et l'émulsion.

Dans ce chapitre je passerai en revue toutes les formes pharmaceutiques auxquelles l'iodol est susceptible de se prêter : préparations préconisées lorsque ce médicament était à son apogée, préparations nouvelles correspondantes à celles qui sont à base d'iodoforme.

1° *Pommades*

Avec les excipients courants (vaseline, axonge, lanoline, glycérolé d'amidon), j'ai préparé des pommades au cinquième, au dixième, au vingtième. Une partie de chaque pommade a été soumise à l'action de l'air et de la lumière du laboratoire, une deuxième partie à l'action de la lumière seule, une troisième partie a été conservée à l'obscurité en flacon débouché, enfin une quatrième partie à l'obscurité et à l'abri de l'air. J'ai pu ainsi étudier les altérations possibles de ces préparations, et les comparer aux mêmes pommades faites à base d'iodoforme et conservées dans les mêmes conditions.

Il m'a été donné de constater que les pommades à base d'iodoforme, conservées à la lumière en flacon débouché et à la lumière en flacon bouché, s'altèrent au bout de quelques heures; la vaseline iodoformée surtout prend au bout d'une heure une teinte rougeâtre intense. Par contre les préparations d'iodol, conservées dans les mêmes conditions, restent stables plusieurs jours. A l'obscurité, les pommades iodolées se conservent indéfiniment, les pommades iodoformées s'altèrent au bout de quelques jours, surtout celles qui sont en contact avec l'air.

La pommade de RECLUS, que j'ai essayée dans des conditions identiques, mérite une mention spéciale. Cette pommade :

Iodol ou iodoforme.....	1 gr.
Sublimé	0,10
Antipyrine	5
Salol	3
Acide phénique cristallisé.....	1 —
Acide borique	3
Vaseline	200

qui s'altère rapidement à la lumière quand elle est préparée avec l'iodoforme, reste indéfiniment stable quand elle est faite avec l'iodol. Au bout de quinze jours d'exposition à la lumière, les caractères organoleptiques sont restés invariables; seuls les flacons débouchés ont subi un léger phénomène d'oxydation.

2° Solutions et émulsions

Les mêmes constatations que précédemment ont pu être faites avec des solutions alcooliques, éthérées et huileuses d'antiseptique. Personne n'ignore que les solutions d'io-

doforme foncent très vite lorsqu'elles subissent l'action des rayons lumineux ; l'éther iodoformé en est un bel exemple connu de tous les praticiens. Les solutions iodolées sont bien plus stables, surtout l'huile d'olives iodolée : cette excellente préparation peut être obtenue facilement, à froid, avec 1 partie du composé iodé et 15 parties de solvant ; elle se conserve indéfiniment.

Le collodion iodolé et l'émulsion d'iodol avec la glycérine ont le même caractère de stabilité.

3° *Cachets*

Les cachets à 50 centigrammes, prescrits dans des cas de syphilis tertiaire, sont d'une conservation facile. Au bout d'un temps très long l'enveloppe du cachet ne présentait pas la coloration caractéristique communiquée par l'iode.

4° *Crayons et bougies*

J'ai préparé facilement et conservé longtemps sans altérations les crayons du Codex (en remplaçant l'iodoforme par l'iodol), ainsi que la formule du docteur TRONCHET de la Rochelle :

Iodol	0,50
Lanoline	0,25
Cire	0,25
Gomme	0,25

5° *Préparations diverses*

L'iodol a été associé à parties égales aux corps suivants : calomel, tannin, acide borique, chlorure de zinc, sulfate de zinc, alun, sous-nitrate de bismuth, oxyde de zinc, amidon.

Le mélange de ces corps, par trituration au mortier, se fait parfaitement, et la conservation est assurée pour longtemps sans incompatibilité d'aucune sorte.

M. ROBERT, dans sa thèse de doctorat de 1903, rapporte que BÉAL, en triturant l'oxyde de mercure jaune en présence d'iodol, détermina une détonation. J'ai essayé ce mélange par trituration au mortier, tout s'est passé normalement. M. ROBERT indique d'ailleurs que la réaction signalée par BÉAL ne se manifeste que lorsqu'il y a une notable élévation de température. La température à laquelle j'ai opéré était celle du laboratoire, au mois de juin : 25°.

Enfin en triturant le chlorhydrate de cocaïne avec l'iodol, il se développe une odeur agréable, de nature indéterminée, qui disparaît ensuite par la chaleur. V. SZTANKAY, qui a, le premier, signalé ce fait dans la *Pharm. Post. de* 1896, dit que l'odeur développée tient de la jacinthe et du sureau.

La conclusion qui s'impose à la fin de ce chapitre, c'est que les exemples précédents confirment pleinement la **grande stabilité de l'iodol** ; ils mettent de plus en évidence la *facilité avec laquelle il revêt de nombreuses formes pharmaceutiques*, et le *pouvoir qu'il a de s'unir à beaucoup de substances sans qu'il en résulte la moindre incompatibilité*.

CHAPITRE V

ESSAI DU POUVOIR INFERTILISANT ET DU POUVOIR MICROBICIDE DE L'IODOL

Le nom d'antiseptique est donné à toute substance qui exerce sur les microorganismes une action nuisible caractérisée soit par une gêne dans leur multiplication, soit par un arrêt dans leur développement, soit par une intoxication mortelle. Dans le premier cas, le milieu altérable où se trouvent ces microorganismes est incomplètement antiseptisé, dans le deuxième cas il est parfaitement antiseptisé, dans le dernier cas, il est stérilisé.

1° *Pouvoir infertilisant*

Plusieurs corps chimiques peuvent antiseptiser parfaitement un milieu altérable, le rendre indéfiniment imputrescible sans pour cela tuer les bactéries qui le peuplent et principalement leurs spores; de ce nombre on peut citer le sulfate de cuivre et le phénol qui laissent intactes les spores du bacillus subtilis, le chlorure de sodium qui laisse subsister pendant de longs mois les spores de la bactérie charbonneuse.

Pour déterminer le pouvoir infertilisant d'un corps chimique, il suffit de calculer sous quel poids il doit être ajouté à un volume connu d'un milieu de culture très altérable pour le conserver efficacement et indéfiniment inal-

téré. Cette conservation indéfinie est due à un arrêt dans la multiplication des bactéries, arrêt qui peut tenir à deux causes principales : a) une action toxique permanente qui s'oppose à l'évolution des microbes adultes ou de leurs germes ; b) une modification du milieu de culture qui le rend impropre à nourrir les bactéries.

La détermination expérimentale du pouvoir infertili-sant d'une substance chimique, à l'égard d'une bactérie semée dans un milieu donné, se fait de la façon suivante : « On introduit dans une série de vases, contenant sous un égal volume le liquide nutritif choisi stérilisé, des doses décroissantes d'antiseptique ($1/10$, $1/100$, $1/1000$) ; puis, après mélange, on sème dans ces récipients la bactérie à l'état de culture pure. Au bout d'un temps d'incubation jugé suffisant, on note les vases où le développement du microbe a pu s'effectuer. Si ceux qui ont reçu $1/10$ et $1/100$ sont inaltérés, et si celui qui a reçu $1/1000$ est en voie d'al-tération, on recommence un essai semblable en recher-chant entre $1/100$ et $1/1000$ le point où l'antisepsie est complète. En opérant dans des conditions identiques, avec des cultures récentes et des milieux toujours préparés de la même manière, on détermine avec une approximation suffisante le poids sous lequel un corps chimique s'oppose efficacement au développement de tel ou tel microbe ».

Comme milieu nutritif, je me suis servi du bouillon pep-toné et de tubes inclinés de gélose que j'ai préparés avec toutes les précautions bactériologiques voulues. Comme microorganisme j'ai utilisé un coccus banal : le staphylo-coque, provenant d'une culture ensemencée quinze jours auparavant, d'ailleurs repiquée sur gélose deux jours avant mes expériences. La difficulté était de choisir le sol-vant de l'iodol, afin de pouvoir pratiquer les dilutions voulues ; ici je me suis heurté à un sérieux obstacle ; l'io-

iodol, insoluble dans l'eau, n'est soluble en totalité que dans certains solvants organiques (alcool, éther, chloroforme, phénol, acide acétique) et dans les alcalis; or, on connaît le pouvoir microbicide de ces dissolvants à l'égard de certaines bactéries (staphylocoque entre autres). Il fallait donc les rejeter, et il ne restait plus que l'émulsion glycérinée ou la solution huileuse dont j'ai parlé dans le chapitre des préparations.

Le milieu nutritif (bouillon peptoné) étant placé dans des ballons de 150 cc., à raison de 50 cc. par ballon, j'ai institué plusieurs séries d'expériences: *a*) avec l'iodol à l'état de poudre, *b*) avec la glycérine iodolée, *c*) avec l'huile d'olives iodolée. Les ballons ayant reçu des quantités suffisantes de poudre, d'émulsion ou de solution, pour obtenir les degrés de dilution suivants:

1/10, 1/20, 1/50, 1/100, 1/500, 1/1000, 1/5000,

une parcelle de la culture était ensemencée, et, au bout de 24 heures, je pratiquais des ensemencements sur tubes de gélose.

Ces essais ont été peu encourageants; en effet, au bout de 24 heures, le staphylocoque, reconnu au microscope par coloration au violet de gentiane, avait poussé sur tous les tubes de gélose.

Les mêmes expériences ayant été faites, dans des conditions absolument identiques, avec l'iodoforme, m'ont donné les mêmes résultats.

J'en conclus que le peu de solubilité de l'iodol m'a obligé à opérer dans de mauvaises conditions. En effet, quelques minutes après leur introduction dans le bouillon peptoné, la poudre, l'émulsion glycérinée, l'huile iodolée allaient au fond du récipient, et, malgré les agitations répétées assez souvent, le staphylocoque n'était pas en contact assez intime avec l'antiseptique.

Il fallait donc prolonger le contact du microorganisme et de l'antiseptique. C'est ce que j'ai fait dans la détermination du pouvoir microbicide.

2° Pouvoir microbicide

Si l'antisepsie des milieux altérables peut offrir quelques avantages en s'opposant momentanément au développement des bactéries malfaisantes, la destruction absolue des germes des microbes donne seule une sécurité parfaite.

Pour déterminer expérimentalement le pouvoir microbicide du composé étudié, j'ai opéré de la façon suivante : « Des bouts de fils de soie stérilisés par chauffage, pendant une heure entre 100°-105° (étuve Wiesneg), sont enduits de cultures pures des espèces à éprouver. Ces petits supports, séchés à la température ordinaire, à l'abri des poussières de l'air, sont portés avec des pinces flambées dans des solutions du corps antiseptique, de concentrations variées, où on les abandonne de quelques minutes à plusieurs jours, suivant le degré d'activité de la substance choisie ou la résistance des germes à détruire. L'expérience terminée, ces objets chargés de bactéries sont repris à la pince flambée, lavés dans l'eau stérilisée qui les débarrasse de l'excès d'antiseptique qu'ils pourraient entraîner, et finalement introduits dans des milieux nutritifs aptes à favoriser le développement des microbes sur lesquels on pratique ces essais ».

Avec les milieux nutritifs employés précédemment, j'ai essayé l'action de l'iodol sur le staphylocoque et sur le bacillus subtilis. Dans une première série d'expériences, la dilution antiseptique restant invariable pour le même solvant, j'ai étudié l'influence de la variation des temps

sur le développement des cultures. Dans une autre série d'expériences, le temps restant invariable, j'ai étudié l'influence de la variation des dilutions.

L'émulsion glycinée m'a encore servi, mais MINNERVINI ayant prétendu que le bacillus subtilis résistait à l'alcool même absolu, j'ai aussi utilisé une solution alcoolique d'iodol que j'ai appliquée au bacillus subtilis et au staphylocoque. L'assertion de MINNERVINI est exacte: si le staphylocoque est impitoyablement tué par l'alcool à 95°, le bacillus subtilis résiste à ce solvant, le contact étant même prolongé 24 heures.

Toutes mes expériences sont reproduites dans les tableaux suivants:

a) Variation des temps

Iodol en solution dans l'alcool à 95° (1/50)

Action sur le bacillus subtilis

TEMPS DE CONTACT DES SOIES AVEC LA SOLUTION ANTISEPTIQUE	DILUTION	MOMENT DU DÉVELOPPEMENT DES CULTURES	
		SOLVANT SEUL	SOLVANT ET IODOL
5 minutes	1/50	au bout de 8 heures plaques	rare colonies au bout de 11 heures plaques au bout de 22 heures
10 »	»		idem
30 »	»	au bout de 8 heures plaques	idem
1 heure	»		
12 »	»	au bout de 8 heures plaques	1 colonie au bout de 22 heures plaques au bout de 30 heures
24 »	»		idem idem

Iodol en émulsion glycinée à 1/10

Action sur le staphylocoque

TEMPS DE CONTACT DES SOIES AVEC LA SOLUTION ANTISEPTIQUE	DILUTION	MOMENT DU DÉVELOPPEMENT DES CULTURES	
		SOLVANT SEUL	SOLVANT ET IODOL
5 minutes	1/10	8 heures rares colonies, plaques 15 heures.	22 heures 2 colonies, plaques 30 heures.
10 "	"		idem
30 "	"	8 heures rares colonies, plaques 20 heures.	idem
1 heure	"		idem
12 "	"	11 heures rares colonies, plaques 20 heures.	26 heures 1 colonie, plaques 35 heures.
24 "	"		30 heures 1 colonie, plaques 50 heures.
48 "	"		début 40 heures, plaques 64 heures

b) Variation des dilutions

Iodol en solution dans l'alcool à 95°

Action sur le bacillus subtilis

DILUTIONS	TEMPS DE CONTACT DES SOIES AVEC LA SOLUTION ANTISEPTIQUE	MOMENT DU DÉVELOPPEMENT DES CULTURES
Témoin		8 heures plaques
1/10	1 heure	20 heures 1 colonie, 28 heures plaques
1/20	»	20 heures 3 colonies, 28 heures plaques
1/50	»	20 heures début, 26 heures plaques
1/100	»	20 heures début, 24 heures plaques
1/500	»	12 heures début, 24 heures plaques

Iodol en émulsion glycérinée

Action sur le staphylocoque

DILUTIONS	TEMPS DE CONTACT DES SOIES AVEC LA SOLUTION ANTISEPTIQUE	MOMENT DU DÉVELOPPEMENT DES CULTURES
Témoin		8 heures plaques
1/10	1 heure	24 heures début, 30 heures plaques
1/20	»	idem
1/50	»	20 heures début, 26 heures plaques
1/100	»	idem
1/200	»	24 heures plaques

Si toutes ces expériences ne permettent pas de conclure au pouvoir microbicide puissant de l'iodol, elles démontrent que ce composé, en empêchant, au moins pendant un certain temps, certains germes malfaisants de pulluler, a une action infertilisante non négligeable ou *pouvoir retardant*.

Les mêmes expériences effectuées avec l'iodoforme ne m'ont pas donné de meilleurs résultats.

Est-ce à dire que ces recherches sont inutiles? Je cite l'opinion de MIQUEL et de GAMBIER, elle démontrera suffisamment l'utilité de pareils travaux: « De semblables déterminations, si elles ne peuvent fixer l'expérimentation sur la dose d'antiseptique capable de tuer les germes, souvent si résistants des microorganismes, ne doivent pourtant pas être négligées. Il existe des cas où il est difficile de tuer les spores bactériennes et où l'on a cependant intérêt, du moins pendant un certain temps, à empêcher ces germes de pulluler. C'est alors que les substances infertilisantes peuvent rendre service. Leur utilité est également bien reconnue dans le pansement des plaies, dans le traitement des muqueuses enflammées dont l'épithélium ne résisterait pas à la médication brutale microbicide, tandis qu'il supporte aisément la médication antiseptique ».

La médecine et l'hygiène peuvent donc avoir intérêt à connaître les doses infertilisantes des substances chimiques, et tirer par conséquent quelque profit des recherches qui viennent d'être indiquées.

CONCLUSIONS

Cette étude terminée, il ne me reste plus qu'à rappeler les idées générales qui s'en dégagent :

1° Dans une première partie, j'ai essayé la plupart des procédés de dosage préconisés par les auteurs qui se sont occupés des composés organiques iodés. Seuls, trois procédés m'ont paru convenir à l'iodol : *méthode de fusion par la potasse*, *méthode Denigès*, dont j'ai précisé les détails de chauffage, *méthode Clarke* dont j'ai fait varier certains facteurs pour la rendre applicable au corps étudié. La méthode DENIGÈS mérite une mention spéciale en ce qu'elle est aussi précise et plus rapide que la méthode classique.

Le dosage des échantillons commerciaux, conservés pour la plupart depuis de nombreuses années, en donnant des résultats à peu près identiques, a été un premier et sérieux indice de la **stabilité de l'iodol**.

2° Cette stabilité a été suffisamment démontrée dans la deuxième partie de ce travail, où je me suis rendu compte de l'action quasi nulle que les radiations solaires exercent sur l'iodol.

3° Une troisième partie purement galénique est venue confirmer ce caractère d'inaltérabilité du composé iodé : ce dernier peut revêtir de nombreuses formes pharmaceutiques, il peut s'unir à une foule de corps sans incompati-

bilité; ses préparations, à l'inverse de celles d'iodoforme, sont d'une bonne conservation.

4° Enfin, quelques essais de cultures de microorganismes en présence d'iodol ont démontré que ce composé exerce, sur certains germes, d'une manière identique à celle de l'iodoforme, un *pouvoir retardant qui se traduit par un arrêt momentané dans le développement de ces germes.*

Ainsi ce travail met en lumière un composé organique iodé qui, à côté de qualités appréciables, a, sur certains de ses congénères, le grand avantage d'être à peu près *inaltérable.*

Vu et bon à d'imprimer :
Montpellier, le 27 juin 1921.

Le Président de la Thèse,
ASTRUC.

Vu et approuvé :
Montpellier, le 28 juin 1921.

Le Doyen de la Faculté,
G. MASSOL.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 28 juin 1921.

Le Recteur,
Signé : J. COULET.

BIBLIOGRAPHIE

- BAUBIGNY et CHAVANNE. — Nouveau procédé pour doser les halogènes dans les composés organiques. *Bull. Soc. Chim.*, t. XXIX, p. 807, 1903.
- BÉAL. — Incomptabilité de l'iodol trituré avec l'oxyde de mercure jaune. *Un. pharm.*, p. 67, 1893.
- BERTHELOT. — Méthode générale de dosage des divers corps simples contenus dans les composés organiques. *C. R.*, t. CXXIX, p. 1002, 11, 12, 99; — *Bull. Soc. Chim.*, t. XXIII, p. 125, 1900.
- BORRI (L.). — Titration de l'iodoforme. *Un. pharm.*, p. 242, 1904.
- CERNA (D.). — L'iodol, nouvel antiseptique. *Med. News*, 8 mars 1890, p. 241-243.
- CIAMICIAN et SILBER. — *Arch. pharm.*, I, p. 118, 1886.
- CLARKE (A.-H.). — Essai de l'iodoforme. *Americ. journ. pharm.*, p. 451, 1900; — *Rép. pharm.*, 3^e série, t. XXII, p. 513, 1910.
- DENIGÈS (G.). — Essai des médicaments iodés organiques par la méthode cyanométrique. *Journ. pharm. et Chim.*, 6^e série, t. I, p. 354, 1895.
- DULIÈRE. — Dosage de l'iode dans l'aristol. *B. Sc. Pharm.*, 15, p. 471, 1908.
- FLEURY (G.). — Décomposition de l'iodoforme à la lumière. *Journ. pharm. et Chim.*, 6^e série, t. VI, p. 97, 1897.

- GANE (E.-A.) et WEBSTER (W.-H.). — Dosage de l'iode dans l'iodoforme et le thymol iodé. *Zeit. f. angew. chem.*, t. XXII, p. 1509 et 1190, 1909; — *Bull. Soc. Chim.*, t. VI, p. 1162, 1909.
- GIBSON et PRINGSHEIM. — Emploi du peroxyde de sodium en analyse organique quantitative. *D. ch. G.*, t. XXXVIII, p. 2459, 1905; — *Bull. Soc. Chim.*, t. XXXVI, p. 1196, 1906.
- GLASSNER. — L'iodol dans les maladies des yeux. *Nouv. méd.*, t. III, 1887.
- JANNASCH (P.) et KOLITZ (E.). — Dosage de l'iode dans les substances organiques. *Zeit. anorg. ch.*, t. XV, p. 68, 28, 4, 97; — *Bull. Soc. Chim.*, t. XXVI, p. 163, 1901.
- LARIT. — Emploi de l'iodol en thérapeutique. *Bull. therap.* 15, 3, 1898; — *Rép. pharm.*, 3^e série, 10, 1898.
- MAJOCCHI. — L'iodol dans les affections vénériennes. *Ther. Mutsh*, avril, 1895, p. 261; — *Nouv. remèdes*, t. XII, 1896.
- MANDEL et NEUBERG. — Procédé pour déceler et doser les métalloïdes dans les corps organiques. *Biochem. Zeitschr*, t. LXX, p. 196, 6, 1915; — *Bull. Soc. Chim.*, t. XXII, p. 140, 1917.
- MAZZONI (G.). — Sur l'iodol. *Journ. pharm. et chim.*, t. XV, p. 277, 1887; — *Un. pharm.*, p. 13, 1886; — *Berichte der Deutsch. Chem. Gesellschaft*, t. XVIII, p. 1763; t. XV, p. 2582.
- MINNERVINI. — *Zeitschrift f. Hygiene*, t. XXIX, p. 117, 1898; in *Traité de bactériologie* de Miquel et Gambier.
- MIQUEL et GAMBIER. — *Traité de bactériologie*. Masson, Paris, p. 69, 1902.

- REID (E.). — Dosage des halogènes dans les combinaisons organiques; Méthode de combustion des substances volatiles. *Am. chem. soc.*, t. XXXIV, p. 1033, 8, 1912; — *Bull. Soc. Chim.*, t. XIV-1, p. 158, 1913.
- ROBERT. — Incompatibilités en pharmacie. *Thèse de doctorat*, Montpellier, 1903.
- RUPP et LEHMANN. — Dosage de l'iode dans les composés organiques. *Arch. pharm.*, t. CCLII, p. 443, 12, 1915; — *Bull. Soc. Chim.*, t. XXII, p. 495, 1917.
- SCHENER (O.). et VANHEL (W.). — Dosage de l'iode dans les composés organiques. *Chem. Zeit.*, t. XXX, p. 167, 24-2, 1906; — *Bull. Soc. Chim.*, t. XXXVI, p. 1071, 1906.
- SZADECK (V.). — Iodol dans syphilis et chancre mou. *Vratch*, 1889, n° 14, 339; — *Nouv. remèdes*, 1889, p. 275.
- SZTANKAY. — Odeur agréable dégagée par un mélange d'iodol et de chlorhydrate de cocaïne. *Pharm. post.* 1896, p. 418; — *Rép. pharm.*, 3^e série, t. VIII, 1896, p. 537.
- TARUGI (N.). — Nouvelle méthode de détermination de l'iode dans les composés organiques et minéraux. *Gaz. chim. ital.*, t. XLVIII (1), p. 1-17, 2, 1918; — *Bull. Soc. Chim.*, t. XXIV, p. 557, 1918.
- TRONCHET. — L'iodol en thérapeutique. *Nouv. remèdes*, t. VII, 1891.
- TROUSSEAU. — L'iodol en thérapeutique oculaire. *Union médicale*, mai 1886; — *Arch. pharm.*, 1886, t. I, p. 411.
- UTZ. — Titrage de l'iodoforme. *B. Sc. Pharm.*, t. XII, p. 19, 1905.
- VALEUR (A.). — Nouvelle méthode de dosage de l'iode dans les matières organiques. *B. Sc. Pharm.*, t. I, p. 93, 1899; — *Bull. Soc. Chim.*, t. XXIII, p. 85.

